

第 3 部門第 2 区分

全 10 頁

(19) 日本国特許庁 (J P)

(12) 公表特許公報 (A)

(11) 特許出願公表番号

特表2002-515424

(P2002-515424A)

(43) 公表日 平成14年5月28日 (2002.5.28)

(51) Int.Cl. ⁷	識別記号	F I	テーマコード (参考)
A 6 1 K 31/48		A 6 1 K 31/48	4 C 0 7 6
9/70	4 0 1	9/70	4 0 1 4 C 0 8 6
47/14		47/14	
47/34		47/34	
A 6 1 P 25/16		A 6 1 P 25/16	
審査請求 未請求 予備審査請求 有 (全 24 頁)			

(21) 出願番号 特願2000-549223(P2000-549223)
 (86) (22) 出願日 平成11年5月12日 (1999.5.12)
 (85) 翻訳文提出日 平成12年11月13日 (2000.11.13)
 (86) 国際出願番号 PCT/EP 99/03278
 (87) 国際公開番号 WO 99/59558
 (87) 国際公開日 平成11年11月25日 (1999.11.25)
 (31) 優先権主張番号 1 9 8 2 1 7 8 8. 9
 (32) 優先日 平成10年5月15日 (1998.5.15)
 (33) 優先権主張国 ドイツ (DE)

(71) 出願人 シュバルツ ファルマ アクチェンゲゼル
 シャフト
 SCHWARZ PHARMA AKTI
 ENGESELLSCHAFT
 ドイツ連邦共和国 モンハイム アルフレ
 ートーノーベルシュトラッセ 10
 (72) 発明者 クリストフ アルト
 ドイツ連邦共和国 デュッセルドルフ ラ
 イネンヴェーバーヴェーク 21
 (74) 代理人 弁理士 矢野 敏雄 (外4名)

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 ペルゴリド含有経皮吸収治療システム (T T S)

(57) 【要約】

本発明は数日に亘りペルゴリドを経皮投与するための経皮吸収治療システム (T T S) 並びに溶剤を使用しないその製法に関する。この T T S はペルゴリド含有マトリックス組成物を層の形で含有し、これは、アンモニオ基含有 (メタ) アクリレートコポリマー又は、アミノ基含有 (メタ) アクリレートコポリマー及びカルボキシル基含有 (メタ) アクリレートポリマーからなる混合物、プロピレングリコール 10 ~ 50 質量% 及びペルゴリド 5 質量% までを含有する。

【特許請求の範囲】

【請求項1】 皮膚上にTTSを固定するための助剤を有する、数日間に亘りベルゴリドを経皮投与するための経皮吸収治療システム（TTS）において、アンモニオ基含有（メタ）アクリレートコポリマー又は、アミノ基含有（メタ）アクリレートコポリマー及びカルボキシル基含有（メタ）アクリレートポリマーからなる混合物、プロピレングリコール10～50質量％、ベルゴリド又はその薬学的に相容性の塩（塩基として算出）5.0質量％までを含有する層状ベルゴリド含有マトリックス組成物をTTSが含有し、かつそれが適用位置でのその放出面を除いて、皮膚に固定するための、作用物質不含有のより大きなブラスターに囲まれていることを特徴とする、ベルゴリドを経皮投与するための経皮吸収治療システム（TTS）。

【請求項2】 作用物質含有マトリックス組成物がベルゴリド又はその薬学的に相容性の塩（塩基として算出）0.5～2質量％を含有する、請求項1に記載のTTS。

【請求項3】 ベルゴリド含有マトリックス組成物がベルゴリドメシレート含有する、請求項1又は2に記載のTTS。

【請求項4】 ベルゴリド含有マトリックス組成物が1種以上の脂質親和性経皮吸収促進剤及び／又は1種以上の軟化剤を含有する、請求項1から3までのいずれか1項に記載のTTS。

【請求項5】 ベルゴリド含有マトリックス組成物がプロピレングリコールモノラウレートを経皮吸収促進剤として含有する、請求項4に記載のTTS。

【請求項6】 ベルゴリド含有マトリックス組成物がクエン酸トリエチルエステル及び／又はクエン酸トリブチルエステルを軟化剤として含有する、請求項4に記載のTTS。

【請求項7】 担体シートがマトリックス面に金属蒸気被覆又は酸化物被覆を有する、請求項1から6までのいずれか1項に記載のTTS。

【請求項8】 請求項1から6までのいずれか1項に記載のオキシブチニンを経皮投与するための経皮吸収治療システム（TTS）の製法において、アンモニオ基含有（メタ）アクリレートコポリマー又は、アミノ基含有（メタ）アクリ

【発明の詳細な説明】

【0001】

本発明は数日間に亘りベルゴリドを経皮投与するための経皮吸収治療システム（TTS）並びに溶剤を用いないその製法に関する。

【0002】

経口投与される作用物質の生物学的利用能は往々にして不十分である。多くの作用物質の肝代謝は初めの肝臓通過で、不所望な濃度比、毒性副産物をもたらす、かつ作用の低減又は作用損失をもたらす。経口投与にたいして作用物質の経皮投与は様々な利点を有する。作用物質供給が長期間に亘りより良好に調節され、それにより高い血中濃度変動を回避することができる。加えて、治療に有効な必要用量を多くの場合、低減することができる。更に、ブラスターは、一日に1回以上摂取しなければならない錠剤よりも患者に好まれることが多い。

【0003】

過去には、作用物質の非経口投与の前記の欠点を克服するために、異なる疾患を治療するための様々な作用物質のための異なるデザインを有する数多くの経皮吸収治療システム（TTS）が考慮された。

【0004】

例えば、多くの全身又は局所作用性作用物質に関する次に挙げる技術文献は、その用量制御システム又は全身放出システムをベースとするそれらの非経口投与を記載している。例えばこれらは次のものである：U. S. P 3598122；3598123；3731683；3797494；4031894；4201211；4286592；4314557；4379454；4435180；4559222；4568343；4573995；4588580；4645502；4702282；4788062；4816258；4849226；4908027；4943435及び5004610。

【0005】

今世紀の60年代後半には初め理論的に、半減期は短い、高い効果及び良好な皮膚透過性を有する作用物質が、TTSによる安全かつ効果的な投与に好適であると推測されていた。TTSによる作用物質の経皮吸収投与の可能性に関する

レートコポリマーとカルボキシル基含有（メタ）アクリレートポリマーとの混合物、プロピレングリコール10～50質量％、ベルゴリド又はその薬学的に相容性の塩（ベルゴリド塩基として算出）5.0質量％並びに場合により1種以上の経皮吸収促進剤及び／又は1種以上の軟化剤からなる150℃までの熱さの均一なポリマー溶融物を連続的に担体に0.02～0.4mmの厚さで塗布し、得られた2層ラミネートにカバー層を設け、続いて作用物質不含有のより大きなブラスターを、TTSを皮膚に固定するために施与することを特徴とする、請求項1から6までのいずれか1項に記載のオキシブチニンを経皮投与するための経皮吸収治療システム（TTS）の製法。

当初のこの期待はしかし、満たされなかった。この理由は主に天然の皮膚は、体内への非身体固有物質の侵入に対する完全なバリアとしてのその機能を保持するために、観察できない多様な特性を備えていることにある（Transdermal Drug Delivery: Problems and Possibilities, B.M.Knepp et al., CRC Critical Review and Therapeutic Drug Carrier Systems, Vol.4, Issue 1(1987)参照）。

【0006】

従って、経皮吸収投与は、多くの有利な特性の適当な組み合わせを有する、それら数少ない作用物質のためにのみ提供されている。特定の作用物質に関して、安全かつ効果的な経皮吸収投与を保障するこれらの必要な特性は、予想することができないという。

【0007】

経皮吸収投与に好適な作用物質に対する要求は次である：

- 皮膚透過性、
- 作用物質によりブラスターの粘着性が悪影響を受けないこと、
- 皮膚刺激の回避、
- アレルギー反応の回避、
- 有利な薬動学的特性、
- 有利な薬力学的特性、
- 比較的広い治療ウィンドー
- 継続的投与を伴う治療学的適用で一定である代謝特性。

【0008】

勿論、これら要求の前記リストは完全ではない。作用物質を経皮吸収投与のために使用することができるように、これらの要求全ての「正しい」組み合わせが価値がある。

【0009】

作用物質に関する前記は同様に、それぞれの作用物質を含有するTTS組成物及びその構造的デザインにも当てはまる。

【0010】

経皮吸収治療システム（TTS）は通常、不透過性のカバー層、剥離可能な保

膜層及び作用物質含有マトリックス又は半透過性膜を有する作用物質含有レザバーを備えているブラスターである。前者はマトリックスブラスターと、後者は膜システムと記載される。

【0011】

カバー層には通常、ポリエステル、ポリプロピレン、ポリエチレン、ポリウレタン等を使用するが、これらは、金属処理又は顔料処理されていてもよい。剥離可能な保護層には特にポリエステル、ポリプロピレンあるいはシリコン被覆及び／又はポリエチレン被覆を有する紙も該当する。

【0012】

薬剤学的に慣用の作用物質含有マトリックスには、ポリアクリレート、シリコン、ポリイソブチレン、ブチルゴム、ステレン／ブタジエンコポリマー又はステレン／イソブレンコポリマーをベースとする物質を使用する。

【0013】

膜システムで使用される膜は、微孔質又は半透過性であってよく、かつ通常、不活性なポリマー、殊にポリプロピレン、ポリビニルアセテート又はシリコンをベースとして形成される。

【0014】

作用物質含有マトリックス組成物は自己粘着性でありうるが、使用作用物質によっては自己粘着性ではない作用物質含有マトリックスも生じることがあり、その結果としてこれにより、ブラスター又はTTSに構造的にオーバーテープを備えなければならない。

【0015】

作用物質の必要な流出速度を保障するために往々にして、皮膚吸収促進剤、例えばそれぞれ一面又は多面の、かつそれぞれ8個までのC原子を含有する脂肪族、環状脂肪族及び／又は芳香族脂肪族アルコール、アルコール／水混合物、それぞれ8～18個の炭素原子を含有する飽和及び／又は不飽和脂肪族アルコール、それぞれ8～18個の炭素原子を含有する飽和及び／又は不飽和脂肪族及び／又はそのエステル並びにビタミンが添加物として必要である。

【0016】

剤が不所望に蒸発する危険性がある。システムの生理学的安定性及び皮膚相溶性の理由から通常、完全に溶剤フリーであることが望ましいので、レザバーの場合により、いくつかの層に入れ込まなければならない。このことはこの場合にも、製造コストの増大をもたらす。

【0023】

前記の問題は従って、経皮吸収治療システムの数多くの実施態様をもたらす、これは従来技術では、この範囲に反映している。

【0024】

このための比較的新しい概観は例えばUS5662926 (Wick et al., 1997)にある。この文献は、作用物質、有利にはニコチンが均一に分配されているモノリス型熱可塑性ポリマーフィルムを含有する経皮吸収システム、並びに作用成分とポリマー賦形剤とをポリマー溶融物中で温度170～200℃で混合することによるこの作用物質含有層の溶剤フリー製造のための方法を記載している。皮膚上に作用物質含有マトリックスフィルムを固定するために、作用物質マトリックス上に施与される付加的な接触-接着剤フィルム及び必要な場合には、付加的な、面積のより大きいブラスターを使用するが、このブラスターは皮膚とは逆のマトリックス面上で、作用物質含有ポリマーフィルムに施与される。

【0025】

経皮吸収システム又は作用物質ブラスターのための同様の構造原理は、ベルゴリド含有ブラスター組成物のためのPCT/US96/09692及びDE19626621にも記載されている。両文献によると、ポリマーマトリックスからのベルゴリドの皮膚透過は特殊な吸収促進剤により高めることができる。PCT/US96/09692では、ベルゴリドを添加するための、作用物質賦形剤として使用されるエチレンビニルアセテート(EVA)コポリマーを好適な有機溶剤に溶かす。DE19626621では、作用物質を有機溶剤中のポリマー溶液に分散させることにより、ベルゴリドを作用物質賦形剤として使用されるアクリレートポリマー中に添加する。膜の製造はそれぞれ引き続き、被覆及び、相応するポリマー／作用物質／吸収促進剤混合物からの有機溶剤の除去により行う。

更に往々にして、安定剤、例えばポリビニルピロリドン、α-トコフェロールスクシネート、プロピルガレート、メチオニン、システイン及び／又はシステインヒドロクロリド、作用物質含有マトリックスを添加する。

【0017】

前記のように、数多くのTTS構造及びこのために使用される材料が公知である。勿論、薬剤がTTSの形で薬剤の要求を満たすためには、多くの相互作用的要求を考慮しなければならない。

【0018】

次の問題を、作用物質含有TTSの開発の際には考慮しなければならない：

1. 皮膚を介しての作用物質の治療学的に必要な透過率を達成するために多くの場合、ポリマーマトリックスの高い作用物質含有が必要である。投与の終了後にTTS中に残留する作用物質は治療学的に利用されずにブラスターと共に廃棄される。しかしこのことは、殊に高作用性かつ高価な作用物質の場合には環境保護及び経済的な理由から不所望である。

【0019】

2. 作用物質含有及び場合により付加的に皮膚吸収促進剤を含有されたポリマーマトリックスは比較的長い貯蔵では物理的に安定ではない。殊には作用物質再結晶が生じることがあり、これはTTSの作用物質放出能の制御不可能な低下をもたらす。

【0020】

3. 作用物質及び／又は皮膚吸収促進剤でのポリマー担体材料の高い含有は、自己粘着性ポリマーフィルムの場合、経皮吸収系の最適な粘着特性の調節を困難にする。

【0021】

4. 数日に亘る使用では作用物質吸収速度が不所望に低下し、付加的な調節層及び／又は調節成分を必要とする。

【0022】

5. 作用物質含有層を有機溶液から製造する場合、乾燥工程の後に作用物質含有層中に溶剤残留物が残留するという問題が生じる。加えて、製造の間に揮発性助

【0026】

パーキンソン病の治療のために、PCT/US96/09692では0.1～1ng/mlの範囲のベルゴリドプラズマ濃度、即ち少なくとも100μg/h、有利には150μg/hの放出速度を試みている。

【0027】

経皮吸収システムの開発では、アクリル酸エステル及びメタクリル酸エステルベースのポリマーが、数多くの作用物質に関するその比較的良好な吸収及び放出能の故に特に重要である。ポリ(メタ)アクリレートベースのマトリックスシステムを製造する際の溶剤使用を回避するために、DE4310012中では、ポリ(メタ)アクリレートの混合物からなる1つ以上の層が構造化され、かつ溶融物から製造されていて、かつ第1の混合物成分が官能基を含有する(メタ)アクリルポリマーからなり、第2の混合物成分が流動特性を調節し、かつ少量だけが官能基に含有される経皮吸収治療システムが記載されている。官能基を有するポリ(メタ)アクリレートを伴う組成システムは皮膚での、もしくは皮膚を介しての作用物質の調節的放出及び簡単な製法を可能にするという。しかし、溶剤ベースの方法に対するこの製造の利点はこのようなシステムの場合、経験的に一連の欠点に相対しており、これは、次の点によりもたらされる：

1. (1) ポリマー溶融物の製造の際の、(2) 作用物質の均一な添加の際の、かつ／又は(3) ポリマー溶融物中での、かつ／又は作用物質含有ポリマー膜の貯蔵の間の分解反応の高いリスクを伴う、好適な担体材料への熱い作用物質含有材料の被覆の際の、全てのTTS成分の比較的高く続く熱的負荷。

【0028】

2. 作用物質含有ポリマーマトリックスの製造の間に、溶融物で共有結合によりアクリレートコポリマーを架橋させることが不可能である故の、ポリ(メタ)アクリレート含有層の粘着バランスの最適化の際の困難性；このことは、皮膚上での使用の際に、かつ／又は貯蔵の際にポリマー材料のコールドフローが生じうるという問題と結びついている。

【0029】

前記のように、多くのブラスター構造及びこのために使用される材料が公知で

ある。それにも関わらず今日まで、経皮吸収治療システムで添加される作用物質の多くに、TTSを利用できるように大きな要求が存在し、これは、構造的に面倒でなく治療学的に必要な作用物質放出を可能にし、かつその成分の総合的観点で最適な関連であるようなものである。このことは、経皮的に投与しなければならない場合の、作用物質ベルゴリドに関しても当てはまる。

【0030】

治療学的には、パーキンソン病を治療するためにベルゴリドを単独で、又は更なる作用物質と組み合わせ使用。不所望な作用、例えば幻覚、めまい、吐き気及びおう吐をもたらす、胃一腸路及び最初の肝臓通過の迂回下での血中のベルゴリドの濃度ピークは回避されるので、TTSによるベルゴリドの経皮投与は望ましい。肝臓での「一次通過」代謝の迂回により経口投与に対して、ベルゴリドの生物学的利用能が高まりうるか、もしくは治療学的に望ましい効果を達成するために必要な全用量を低減することができる。

【0031】

従って本発明の課題は、ベルゴリドを用いるTTSの前記欠点を回避し、かつ構造的に簡単で、皮膚相容性で、比較的長い貯蔵期間及び投与期間に亘って物理学的及び化学的に安定なTTSをベルゴリドの経皮投与のために提供することであり、その際、このTTSは

- a) 面積単位当たり少ない作用物質負荷で、可能な限り多くの作用物質を皮膚に、かつ皮膚を介して放出し、
- b) 投与の終了後には、含有される作用物質が可能な限り完全に皮膚に放出されていて、かつ
- c) 溶剤不含である。

【0032】

この課題を解決するために、TTS及び溶剤を用いないその製法を提供するが、その特別な組成は意外にも、前記の課題を満たすものである。これはベルゴリド含有マトリックス組成物を層の形で含有し、その際、マトリックス組成物はアンモニオ基含有(メタ)アクリレートコポリマー又は、アミノ基含有(メタ)アクリレートコポリマー及びカルボキシル基含有(メタ)アクリレートポリマーか

質親和性皮膚吸収促進剤及び/又は1種以上の軟化剤を含有する。

【0040】

好適な皮膚吸収促進剤は例えばそれぞれ8〜18個の炭素原子を有する飽和及び/又は不飽和の脂肪酸、一価又は多価脂肪族アルコールとそのエステル又はそれぞれ8〜18個の炭素原子を有する飽和及び/又は不飽和脂肪族アルコールである。

【0041】

有利にはベルゴリド含有マトリックス組成物中にはプロピレングリコールモノラウレートが皮膚吸収促進剤として含有されている。

【0042】

好適な軟化剤は例えば、クエン酸とそれぞれ1〜4個の炭素原子を有するアルコールとのトリエステル、グリセロールとそれぞれ1〜4個の炭素原子を有するアルコールとのトリエステル、フタル酸とそれぞれ1〜4個の炭素原子を有するアルコールとのジエステル及び分子量5000〜10000を有するポリオキシエチレン-ポリオキシプロピレンコポリマーである。

【0043】

有利に含有される軟化剤はクエン酸トリブチルエステル及び/又はクエン酸トリエチルエステルである。

【0044】

本発明のもう1つの実施態様では、TTSの担体シートはマトリックス面に金属蒸気被覆又は酸化物被覆を有する。

【0045】

本発明のTTSは次に記載の方法で製造することができる。

【0046】

被覆可能なベルゴリド含有マトリックス組成物を溶融物抽出により製造するが、その際、アンモニオ基含有(メタ)アクリレートコポリマー又は、アミノ基含有(メタ)アクリレートコポリマーとカルボキシル基含有(メタ)アクリレートポリマーからなる混合物からなる均一な、150℃までの熱さのポリマー溶融物、プロピレングリコール10〜50質量%、ベルゴリド又はその薬理的に認容

らなる混合物、プロピレングリコール10〜50質量%、ベルゴリド又はその薬理的に認容性の塩(塩基として算出)5.0質量%を含有し、かつこれは、適用位置の放出面積を除き、皮膚に固定するための、より面積の広い作用物質不含ブラスターに囲まれている。

【0033】

本発明では、次に記載の概念及び/又は言葉は次のような意味である：

a) 「溶剤不含」：ポリマーマトリックスの製造のために、いわゆる「溶剤ベス法」で行われるように製法の過程で再び十分に除去される溶剤を使用しない。

【0034】

b) 「数日」：このTTSを1〜3日の治療学的使用のために皮膚に適用することができる。

【0035】

c) 「固溶体」：薬理的な作用物質がブラスターマトリックス中に分子分散的に分散して存在する。

【0036】

本発明の組成物及び該TTSの構造デザインの故に、プロピレングリコールが長期貯蔵でブラスターマトリックスから流出することなく、高い割合のプロピレングリコールをポリマーマトリックス中に安定に導入することができることは意外である。

【0037】

有利な実施形態ではポリマーマトリックス中にベルゴリド又はその薬理的に認容性の塩(塩基として算出)0.5〜2質量%が含有されている。

【0038】

ベルゴリドはTTS中に遊離塩基として、又はその薬理的に使用可能な酸付加塩、例えばベルゴリド塩酸塩、酢酸塩又はメシレート(メシレート)の形でポリマーマトリックス中に含有されていてよい。有利にはポリマーマトリックス中にはベルゴリドメシレートが含有されている。

【0039】

もう1つの実施態様では、ベルゴリド含有マトリックス組成物は、1種以上の

性の塩(ベルゴリド塩基として算出して)5.0質量%並びに場合により1種以上の皮膚吸収促進剤及び/又は1種以上の軟化剤を連続的に0.02〜0.4mmの厚さで担体上に被覆し、得られた2層ラミネートにカバー層を敷き、かつこの上に、より大きな、作用物質不含のブラスターを皮膚の上にTTSを固定するために施与する。

【0047】

いわゆる「パッチ法」と比較して本発明の方法の主な利点は、作用物質を含有するポリマーマトリックスを(1)有機溶剤を使用することなく製造し、かつ(1)作用物質含有マトリックス組成物の調製及び作用物質含有層へのその更なる加工を連続的かつコストの低い方法で行うことにある：プロセス時間を数分に短縮することができる。作用物質含有ポリマー溶融物での分解反応の危険はこれによりかなり、除くことができる。

【0048】

更に、ベルゴリド含有ポリマー材料の連続的な製造により、拡大問題が回避される、即ちパッチサイズもしくはチャージサイズが増大すると、作用物質含有ポリマー溶融物及びラミネートを製造するために、通常、時間的及び経済的に無駄な設備処置、修飾処置及び確認処置並びに場合によりレセプタ変換と結びついてより大きな製造装置への交換が必要がない。

【0049】

本発明のTTSのデザインを図1に示した。

【0050】

これは、作用物質含有ポリマーマトリックス(1)、剥離可能な保護シート(5)、内部カバーシート(2)並びに、担体シート(4)及び粘着フィルム(3)からなるオーバーテープからなる。

【0051】

本発明を次の例で詳述する。

【0052】

例1〜4

2つの配置素子を備えた両方向に作動する二軸スクルー押出機に連続的に、

固体成分もしくは均一な固体混合物(成分A)並びに液体成分Bを2つの連続する方法帯域で充填する(成分A及びBの組成のために;第1表参照)。このパッチを1kg/hの全処理率で、140℃の温度で熔融押し出しし、その際、配置素子1からは成分Aを第1の処理部へ、かつ液体配置素子2からは成分もしくは溶液Bを第2の処理部へ連続的に秤量導入する(配置速度、第2表)。押し出から排出した後に、得られた熱いベルゴリド含有ポリマー溶融物を直接、約100μm厚のポリエステルシート(=保護シート(5))に、ポリマー材料の施与密度が約50g/m²になるように被覆する。保護シート及びマトリックス組成物からなる2層ラミネートを冷却の後に、約20μm厚のポリエステルシート(=内部カバーシート(2))でカバーする。

【0053】

得られたテープ状の三層ラミネートから輪郭5cm²のサイズのマトリックスピースを打ち抜くが、その際、内部カバーシート(2)及び作用物質含有ポリマーマトリックス(1)は切り離すが、保護シート(5)は切り離さない。生じる中間部分を分離する。サイズに打ち抜かれたTTSマトリックスを有する、得られたテープ状ラミネート上に、架橋されたアクリレートコポリマーをベースとする接着フィルム(3)及びポリウレタンからなる(外側)担体シート(4)からなる2層でデザインされた自己粘着性オーバーテープを接着する。生じたラミネートを成分(1)、(2)、(3)、(4)、(5)からなる20cm²までの大きさのプラスターに、図1と同様に打ち抜く。

【0054】

【表1】

第2表: 例1~4での製造パラメーター(配置速度)

	配置速度(g/h)			
	例1	例2	例3	例4
固体配置 (成分A)	600	575	680	1180
液体配置 (成分B)	400	425	320	820

【0059】

インビトロでのベルゴリドの流量測定

a) マウスの皮膚での流量測定

打ち抜き面積2.5cm²を有するTTSマトリックスを、水平拡散セル(horizontal diffusion cell)中で無毛マウスの腹部と背中皮膚の角質層面上に固定する。直ちにその後、セルのアクセプタチャンバーを気泡のないように、予め温度32℃にしたリン酸緩衝液pH6.2(Ph. Eur., pH6.4r; リン酸でpH6.2に調節)で充填し、かつ放出媒体を32±0.5℃に温度調節する。

【0060】

サンプルを採取したら(3; 6; 24; 30; 48; 54及び72時間後)、放出媒体を32±0.5℃に温度調節された新たな媒体と交換する。

【0061】

放出媒体又はアクセプタ媒体中のベルゴリドメシレート量を、高速液体クロマトグラフィーを用いて下記の条件下で測定する。固定相: Supelcosil LC-8-DB、75mm×4.6mm、3μm; 45℃; カラム温度: 40℃; 溶離剤: 水55体積部、メタノール45体積部及びジブチルアミン1.7体積部、リン酸でpH3.0に調節; 検出: 蛍光、励起波長=280nm、発光波長=346nm; 流出速度: 1.5ml/分; 注入容量: 25μl。

【0062】

b) ヒトの皮膚での流量測定

女性の腹部からの、-18℃で最高8週間貯蔵された皮膚のサンプルを使用し

第1表: 例1~4の製造態様

成分	例1 質量%	例2 質量%	例3 質量%	例4 質量%
成分A (固体)				
ベルゴリドメシレート	1.67	1.74	1.47	./.
Eudragit 4135 F ¹⁾	13.33	13.91	./.	13.56
Eudragit E 100 ²⁾	85.00	84.35	./.	86.44
Eudragit RS 100 ²⁾	./.	./.	98.53	./.
成分B (液体)				
プロピレングリコール (PG)	100.00	94.12	100.00	./.
プロピレングリコール- モノラウレート	./.	5.88	./.	./.
PG中7.5%P.メシレート溶液	./.	./.	./.	100.00

【0055】

1) メタクリル酸、メチルアクリレート及びメチルメチルアクリレートからなるコポリマー; Technical Code of Practice Preparation Eudragit 41100 (05/97, Messrs Roehm, Darmstadt, Germany)による水性分散液Eudragit 41100のポリマー成分に相応。

【0056】

2) ジメチルアミノエチルメチルアクリレート並びにギ酸及びブチル酸との中性メタクリル酸エステルからなるコポリマー; Standard Sheet Eudragit 100(01/96, Messrs Roehm, Darmstadt, Germany)に相応。

【0057】

3) アクリル酸一及びメタクリル酸エステルからなるコポリマー、USP 23/NF 18による「アミノメタクリレートコポリマー」タイプBに相応。

【0058】

【表2】

た。流量測定で使用する皮膚片を、60℃までに加熱された水中で熱分離(Klingman & Christopher, 88, Arch. Dermatol. 702(1963))により真皮を分離することにより調製し、得られた表皮膜を濾紙上で-18℃で最高1週間貯蔵し、かつ測定を実施する一晩前に解凍する。

【0063】

TTSマトリックスを放出又は拡散域1cm²を有する変性Franzセル中で、抽出された皮膚調製物の角質層側に固定した。直ちにこの後、セル(2.3cm³容量)のアクセプタチャンバーを気泡のないように、リン酸緩衝液pH6.2(Ph. Eur., pH6.4 R; リン酸でpH6.2に調節)で充填し、かつ放出媒体を37±0.5℃に温度調節した(使用拡散セル中の皮膚表面温度32℃で)。

【0064】

サンプルを採取したら(3; 6; 9; 12; 24; 36; 48時間後)、放出媒体を新たな温度調節された媒体と交換した。

【0065】

放出媒体又はアクセプタ媒体中のベルゴリドメシレートの量を、高速液体クロマトグラフィーを用いて下記の条件下で測定する。固定相: Supelcosil LC-8-DB、150mm×4.3mm、3μm; 45℃; カラム温度: 40℃; 溶離剤: 水55体積部、メタノール45体積部及びジブチルアミン1.7体積部、リン酸でpH3.0に調節; 検出: UV280nm; 流出速度: 1.0ml/分; 注入容量: 20μl。

【0066】

例1から3による試験サンプルに関する調査結果を第3表にまとめた。第4表には、PCT/US96/09692による従来技術から公知のポリマーマトリックスシステム又は溶液の流出速度が含まれていて、その際、これらは、5~10質量%及び2及び5質量%のベルゴリド質量パーセンテージをそれぞれ有する。

【0067】

本発明によるTTSは1質量%未満の割合しか有しない、従って比較例と比較して活性物質の明らかに低い負荷にも関わらず、ベルゴリドを意外な早い速度で

皮膚を通過して放出したことを流出速度の比較は示している。従って、僅か0.87%の活性物質割合を2.4 $\mu\text{g}/\text{cm}^2/\text{h}$ で含有する本発明によるTTS中に含有される例2によるマトリックスでさえ、10質量%までのペルゴリド割合並びに皮膚吸収促進剤の高い割合を有するPCT/US96/09692のマトリックス処方物全てよりも高い、ヒトの皮膚での流出速度を有する。この結果はかなり驚異的である。それというも、この流出速度測定は32℃、即ちPCT/US96/09692においてよりも3℃低い温度に加温されたアクセプタ媒体を用いて、従って活性物質の透過に関して明らかに不利な条件下に実施されるためである。

【0068】

更に、本発明でのTTS中に含有されるペルゴリド量は、実験期間2日間で皮膚を介して実質的に定量で放出されることが判明している。投与の終了後に、有効で、TTS中に残留する高価な活性物質の残量を回避することができるので、このことは特に有利である。

【0069】

【表3】

第3表：切除された皮膚調製物を介してのペルゴリド-流出速度

調製物	マトリックスのペルゴリドメシレート含有率 質量% (mg/10cm ²)	流出速度 ($\mu\text{g}/\text{cm}^2/\text{h}$)	平均累積流出速度 ($\mu\text{g}/12\text{cm}^2$)	
			24h後	48h後
例1： 例2： n=3	0.81% (0.48 mg \pm 10%)	マウスの皮膚 1.0	394 (82%) [*]	454 (95%) [*]
	0.87% (0.78 mg \pm 10%)	1.8	887 (88%) [*]	815 (ca.100%) [*]
例1： 例2： n=4	0.81% (0.48 mg \pm 10%)	ヒトの皮膚 1.0	258 (54%) [*]	302 (63%) [*]
	0.87% (0.78 mg \pm 10%)	2.4	578 (74%) [*]	682 (87%) [*]
例3： n=3	0.67% (0.71 mg \pm 10%)	マウスの皮膚 1.5	559 (76%) [*]	609 (86%) [*]

^{*}) = マトリックスのそれぞれ記載の作用物質含有率に対する質量%での累積流出率

【0070】

【表4】

第4表：切除された皮膚調製物(PCT/US96/09692)を介してのペルゴリド流出速度

調製物	マトリックスもしくは供与体のペルゴリド-メシレート含有率 質量%	流出速度 [*] $\mu\text{g}/\text{cm}^2/\text{h}$
(1) H ₂ O中のP.メシレート溶液	2	約 1.1
(2) H ₂ O/エタノール中のP.メシレート溶液	5	約 2-4
(3) EVA-ポリマーマトリックス中のP.メシレート	5-10	0.5-2.2

^{*}) = 切除されたヒトの皮膚での試験；35℃

【図面の簡単な説明】

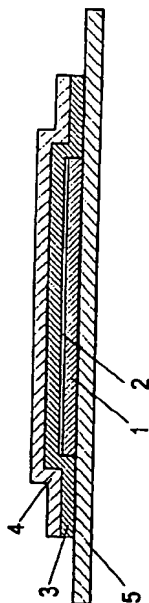
【図1】

本発明によるTTSの1実施態様を示す図。

【符号の説明】

1 作用物質含有ポリマーマトリックス、 2 内部カバーシート、 3 粘着フィルム、 4 担体シート、 5 剥離可能な保護シート

【図1】



フロントページの続き

(81)指定国 EP(AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE), OA(BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG), AP(GH, GM, KE, LS, MW, SD, SL, SZ, UG, ZW), EA(AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), AU, BA, BB, BG, BR, CA, CN, CU, CZ, GE, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KP, KR, LC, LK, LR, MD, MG, MK, MN, MX, NO, NZ, PL, SG, SI, SK, SL, TR, TT, UA, US, UZ, VN, YU, ZA

(72)発明者 アンドレアス コルマイヤーゼーガー
ドイツ連邦共和国 オーバーラムシュタット
ゲオルクゼーシュトラッセ 33

(72)発明者 シュテファン リムブラー
ドイツ連邦共和国 ヒルデン ヴィルヘルミネーフリードナーシュトラッセ 4

(72)発明者 ハンスミヒャエル ヴォルフ
ドイツ連邦共和国 モンハイム リヒャルトヴァーグナーシュトラッセ 2

Fターム(参考) 4C076 AA72 DD38 DD44 EE09 FF34
FF68
4C086 AA01 BC30 MA63 NA10 NA11
ZA02

【国際調査報告】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No.
PCT/EP 99/03278

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
IPC 6 A61K9/70 A61K31/48

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)
IPC 6 A61K

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	DE 196 26 621 A (HEXAL AG) 8 January 1998 (1998-01-08) cited in the application column 2, line 21-41 example 1 claims	1, 3, 8
A	WO 96 40139 A (ALZA CORP.; YUM SU II (US); NELSON MELINDA K (US); CAMPBELL PATRICI) 19 December 1996 (1996-12-19) cited in the application page 1, line 6-13 page 17, line 29 - page 19, line 15 examples 2, 5 claims	1, 4

☒ Further documents are listed in the continuation of box C.

☒ Patent family members are listed in annex.

* Special categories of cited documents:

- *A* document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
- *E* earlier document but published on or after the international filing date
- *L* document which may throw doubts on priority claims or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
- *O* document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
- *P* document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

T later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

X document of particular relevance: the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

Y document of particular relevance: the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.

A document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

26 August 1999

Date of mailing of the international search report

02/09/1999

Name and mailing address of the ISA
European Patent Office, P.B. 5818 Patentkanal 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 851 epo nl,
Fax: (+31-70) 340-3010

Authorized officer

La Gaetana, R

Form PCT/ISA/210 (second sheet) (July 1998)

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No.
PCT/EP 99/03278

C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	DE 43 10 012 A (ROEHM GMBH) 29 September 1994 (1994-09-29) cited in the application column 2, line 16-67 examples 6-9 claims	1,6
P,A	WD 99 01116 A (SANOL ARZNEI SCHWARZ GMBH ;ARTH CHRISTOPH (DE); WOLFF HANS MICHAEL) 14 January 1999 (1999-01-14) examples claims	1,7

1

Form PCT/ISA/210 (continuation of second sheet) (July 1992)

page 2 of 2

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No.
PCT/EP 99/03278

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
DE 19626621 A	08-01-1998	AU 3692697 A WO 9800142 A EP 0910379 A	21-01-1998 08-01-1998 28-04-1999
WO 9640139 A	19-12-1996	AU 6476496 A CA 2221263 A DE 19681435 T EP 0831827 A GB 2316004 A,B	30-12-1996 19-12-1996 23-07-1998 01-04-1998 18-02-1998
DE 4310012 A	29-09-1994	EP 0617972 A HU 69378 A JP 6305953 A US 5730999 A	05-10-1994 28-09-1995 01-11-1994 24-03-1998
WO 9901116 A	14-01-1999	DE 19728517 A AU 8802198 A ZA 9805864 A	07-01-1999 25-01-1999 23-10-1998